

DERWENT-ACC-NO: 2001-127323
DERWENT-WEEK: 200114
COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Xanthine oxidase inhibitor for preventing or treating hyperuricemia such as gout and encephalopathy, comprises a component extracted from a Lagerstroemia speciosa plant as active ingredient

PATENT-ASSIGNEE: ITOEN KK[ITOEN]

PRIORITY-DATA: 1999JP-0098011 (April 5, 1999)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	
PAGES	MAIN-IPC		
JP 2000290188	October 17, 2000	N/A	007
A61K 035/78			
A			

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
APPL-DATE		
JP2000290188A	N/A	1999JP-0098011
April 5, 1999		

INT-CL_(IPC): A61K031/34; A61K031/35 ; A61K031/366 ;
A61K035/78 ;
A61P019/06 ; A61P043/00

ABSTRACTED-PUB-NO: JP2000290188A

BASIC-ABSTRACT: NOVELTY - Xanthine oxidase inhibitor comprises a component extracted from a plant of Lagerstroemia speciosa (banaba) as an active ingredient.

ACTIVITY - Antigout; antiinflammatory; cytostatic; antiarteriosclerotic; antihyperuricemia.

No biological details are given.

MECHANISM OF ACTION - Xanthine oxidase inhibitor.

The amount of uric acid formed by xanthine oxidase, from a xanthine substrate

was measured in a spectrophotometer. A sample containing xanthine oxidase inhibitor was added to the substrate and the amount of uric acid inhibited was measured. The inhibitor was shown to be effective at inhibiting xanthine oxidase.

USE - Xanthine oxidase is useful for preventing or treating hyperuricemia such as gout and conditions such as inflammation, ageing, carcinoma, arteriosclerosis and encephalopathy in form of a drug, cosmetics, health food or drink.

ADVANTAGE - The inhibitor is highly safe without any side effects. The inhibitor has an improved synergistic effect when co-administered with antihyperuricemic agents such as probene acid, alloxanthine, allopurinol, benzbromarone and uric acid diuretics.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/5

TITLE-TERMS:

XANTHINE OXIDASE INHIBIT PREVENT TREAT GOUT ENCEPHALITIS COMPRISE COMPONENT

EXTRACT PLANT ACTIVE INGREDIENT

DERWENT-CLASS: B04

CPI-CODES: B04-M01; B14-C03; B14-F06; B14-H01; B14-N08;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M1 *01*

Fragmentation Code

M423 M781 M905 P420 P616 P617 P633 P714 P814

Specific Compounds

A00GTK A00GTT A00GTU

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C2001-037356

(11)特許出願公開番号
特開2000-290188
(P2000-290188A)

(43)公開日 平成12年10月17日(2000.10.17)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	7-73-1*(参考)
A 6 1 K 35/78		A 6 1 K 35/78	C 4 C 0 8 6 Y 4 C 0 8 8
A 6 1 P 19/06 43/00		31/00	6 1 9 C 6 4 3 D
A 6 1 K 31/34		31/34	
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 7 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願平11-98011	(71)出願人	591014972 株式会社 伊藤園 東京都渋谷区本町 3-47-10
(22)出願日	平成11年 4 月 5 日(1999. 4. 5)	(72)発明者	海野 知紀 静岡県榛原郡相良町女神21 株式会社伊藤園中央研究所内
		(72)発明者	坂根 巖 静岡県榛原郡相良町女神21 株式会社伊藤園中央研究所内
		(74)代理人	100072084 弁理士 竹内 三郎 (外 1 名)

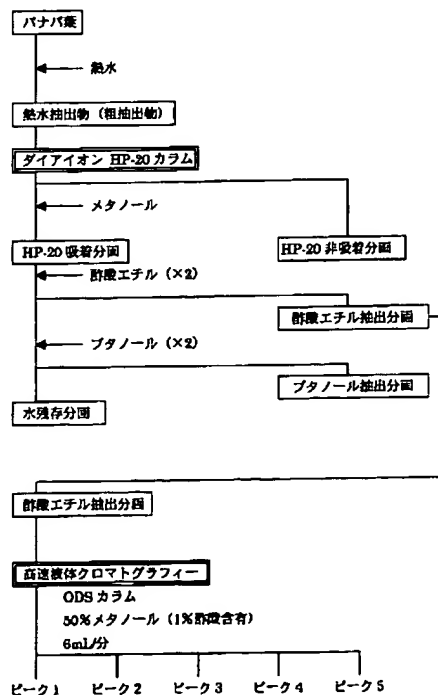
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キサンチンオキシダーゼ阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 安全性の高い植物からの抽出物を有効成分とするキサントキシダーゼ阻害剤を提供する。

【解決手段】 10種類の植物素材におけるキサンチンオキシダーゼ阻害活性を比較した結果、オオバナサルスベリ（バナバ）の活性が最も強いことが判明した。バナバを熱水等により抽出して得られる「粗抽出物」、この粗抽出物をスチレンージビニルベンゼン系合成樹脂などに吸着して得られる「樹脂吸着成分」、この樹脂吸着成分を水と有機溶媒による分配操作によって得られる「有機溶媒可溶成分」、及び、この有機溶媒可溶成分を高速液体クロマトグラフィーで精製して得られる「エラグ酸」「エラグ酸誘導体」「エラグ酸類似化合物」「リグナン類」のいずれにもキサンチンオキシダーゼ阻害作用を確認し、これら各抽出成分を有効成分とするキサンチンオキシダーゼ阻害剤を提供することとした。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 サルスベリ属に属する植物から抽出された成分を有効成分として含有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤。

【請求項2】 サルスベリ属に属するオオバナサルスベリ (*Lagerstroemia speciosa*) を、水、熱水、有機溶媒又はこれらの少なくとも2種類からなる混合溶液を用いて抽出して得られる「粗抽出物」を有効成分として含有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤。

【請求項3】 サルスベリ属に属するオオバナサルスベリ (*Lagerstroemia speciosa*) を、水、熱水、有機溶媒又はこれらの少なくとも2種類からなる混合溶液を用いて抽出し、得られた「粗抽出物」をスチレンージビニルベンゼン系合成樹脂又はデキストラン系合成樹脂に吸着させて得られる「樹脂吸着成分」を有効成分として含有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤。

【請求項4】 サルスベリ属に属するオオバナサルスベリ (*Lagerstroemia speciosa*) を、水、熱水、有機溶媒又はこれらの少なくとも2種類からなる混合溶液を用いて抽出し、得られた「粗抽出物」をスチレンージビニルベンゼン系合成樹脂又はデキストラン系合成樹脂に吸着させ、得られた「樹脂吸着成分」を水と、クロロホルム、ヘキサン、酢酸エチル、ブタノールなどの有機溶媒との分配操作で得られる「有機溶媒可溶成分」を有効成分として含有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤。

【請求項5】 サルスベリ属に属するオオバナサルスベリ (*Lagerstroemia speciosa*) を、水、熱水、有機溶媒又はこれらの少なくとも2種類からなる混合溶液を用いて抽出し、得られた「粗抽出物」をスチレンージビニルベンゼン系合成樹脂又はデキストラン系合成樹脂に吸着させ、得られた「樹脂吸着成分」を水と、クロロホルム、ヘキサン、酢酸エチル、ブタノールなどの有機溶媒との分配操作で「有機溶媒可溶成分」を得、この「有機溶媒可溶成分」を高速液体クロマトグラフィーで精製して得られるエラグ酸、エラグ酸誘導体、エラグ酸類似化合物、リグナン類のいずれか、又はこれらの2以上の混合物を有効成分として含有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、植物由来の成分を有効成分とするキサンチンオキシダーゼ阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 哺乳動物の肝臓、小腸粘膜、乳汁中に多く含まれるキサンチンオキシダーゼは、プリン化合物分解経路の最終段階においてヒポキサンチンからキサンチンを経て尿酸を生成する。

【0003】 血中における尿酸濃度の上昇は、高尿酸血症としての痛風等の様々な疾病を引き起こすため、高尿

酸血症を是正すべく臨床的に尿酸生成阻害剤つまりキサンチンオキシダーゼ阻害剤の投与が行われており、キサンチンオキシダーゼの活性を抑制し得る生理活性物質の開発が注視されている。

【0004】 ところで、今日までキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有する数多くの化合物が報告されているが、それらの多くは化学的手法により合成されたものであり、人体に対する安全性が高いとは決して言えなかった。また最近では、このような人体に対する安全性の観点から天然物由来のキサンチンオキシダーゼ阻害剤も開示されるようになってきたが(特開平5-244963号、特開平9-202733号など)、これらのキサンチンオキシダーゼ阻害効果は充分満足できるものではなかった。

【0005】 そこで本発明は、安全性の高い天然物由来の成分を有効成分とし、しかも優れたキサンチンオキシダーゼ活性阻害作用を有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤を提供せんとするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、前記の課題を解決するために、既に多年にわたって食用に供され人体に対する安全性が確認されている植物についてキサンチンオキシダーゼ阻害剤として利用価値のあるものを検討した。その結果、ミソハギ科サルスベリ属の植物であるオオバナサルスベリ (*Lagerstroemia speciosa*) の抽出物に強いキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有することを見出し、本発明を想到するに至ったものである。

【0007】 すなわち、本発明のキサンチンオキシダーゼ阻害剤は、サルスベリ属に属する植物から抽出された成分を有効成分として含有することを特徴とする。

【0008】 本発明においては、サルスベリ属に属する植物であれば全て使用可能であるが、中でも「オオバナサルスベリ (*Lagerstroemia speciosa*)」を好適に使用することができる。この「オオバナサルスベリ (*Lagerstroemia speciosa*)」は、フィリピンをはじめとする熱帯地方に生育し、バナバと呼ばれており、この抽出液はフィリピンなどでは日常のお茶として飲用されているため、人体に対する安全性は保証されていると言える。

【0009】 本発明において抽出に供し得る植物体の部位は、葉はもちろん、茎、花、木質部、木皮部、根部等すべて利用可能であり、抽出の際にはこれら植物体を乾燥させ粉碎して用いるのが好ましい。

【0010】 本発明における「抽出成分」としては、先ず、上記植物体を水(熱水を含む)、有機溶媒またはその混合溶液を用いて抽出して得られる「粗抽出物」を使用することができる。この時の抽出温度は、40~100℃、中でも特に95~100℃に設定するのが好ましい。有機溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトンのような水溶性有機溶媒を使用するのが好ましく、必要に応じて水と有機溶媒の組み合わせを使用すること

もできる。また、植物体を抽出する熱水、有機溶媒、有機溶媒と熱水の混合溶液の量は、乾燥させた植物体重量に対し、1:10乃至1:100、特に1:25程度とするのが好ましい。

【0011】上記「粗抽出物」をクロマトグラフィー技術によって分離精製して得られる「樹脂吸着成分」も本発明における「抽出成分」として用いることができる。すなわち、スチレン-ジビニルベンゼン系合成樹脂（三菱化成工業株式会社製DiaionHP-10,20,30,40,50、オルガノ株式会社製アンバーライトXAD-2,4、或いは住友化学工業株式会社製デュオライトS シリーズなど）、又はデキストラン系合成樹脂（ファルマシア社製SephadexLH-20 など）に上記「粗抽出物」を吸着させ、「樹脂吸着成分」を有機溶媒、必要に応じて水と有機溶媒の混合溶液によって溶出させて得ることができる。例えば、Diaion HP-20を充填したカラムに「粗抽出物」を供し、水にて非吸着成分を洗浄し、次いでメタノールにて「樹脂吸着成分」を溶出させ回収することができる。

【0012】さらに、上記「樹脂吸着成分」を、水とクロロホルム、ヘキサン、酢酸エチル、ブタノールなどの有機溶媒との分配操作で得られる「有機溶媒可溶成分」も本発明における「抽出成分」として好ましく用いることができる。

【0013】またさらに、上記「有機溶媒可溶成分」を高速度液体クロマトグラフィーを用いて精製若しくは単離して得られる「高速度液体クロマトグラフィー分取成分」も本発明における「抽出成分」として用いることができる。高速度液体クロマトグラフィーは、逆相、順相、ゲルろ過、イオン交換、疎水などの分離モードを用いたカラムで行うことができるが、経済的な面から逆相モードで行うのが好ましい。好適な一例としては、Diaion HP-20樹脂吸着フラクションを酢酸エチル、ブタノールで分配操作し、それぞれの酢酸エチル可溶フラクション、ブタノール可溶フラクションを得、酢酸エチル可溶フラクションについて、逆相ODS カラム、溶離液に50%メタノール（1%酢酸を含む）を使用し、主成分を分取することができる。

【0014】「高速度液体クロマトグラフィー分取成分」には、エラグ酸、エラグ酸誘導体、エラグ酸類似化合物、リグナン類が主成分として含まれており、これらいずれのフラクションについても優れたキサンチンオキシダーゼ阻害作用が確かめられている。したがって、このようにして得られるエラグ酸、エラグ酸誘導体、エラグ酸類似化合物、リグナン類のいずれか、又はこれらの2以上の混合物も本発明における「抽出成分」として極めて有効に用いることができる。

【0015】なお、上記エラグ酸、エラグ酸誘導体、エラグ酸類似化合物、リグナン類の精製方法は上記方法に限られるものではないし、また、その他の植物から得られるならばそれらも同様にキサンチンオキシダーゼ阻害

剤の有効成分として用いることができる。更に、上記各段階で得られる抽出成分を組み合わせ用いることもできる。エラグ酸誘導体としては、後述するvaloneic acid dilactone 以外、基本骨格としてエラグ酸構造を有し、その水酸基に糖、脂質、アミノ酸、ポリフェノールなどが結合したもの、或いはその水酸基がメチル基、アセチル基等に置換・抱合されたものを挙げることができる。これらであればvaloneic acid dilactone と同様の効果を発揮するものと考えられる。エラグ酸類似化合物としては、3,4,8,9,10-pentahydroxy-dibenzo[b,d]pyran-6-one などのエラグ酸に構造が似ている化合物、例えば加水分解するとエラグ酸を生成するエラジタンニン（ellagitannin）等であり、これらは3,4,8,9,10-pentahydroxy-dibenzo[b,d]pyran-6-one と同様の効果を発揮するものと考えられる。

【0016】本発明に係わるバナバの抽出物は、後記する実施例からも明らかなように、キサンチンオキシダーゼの活性を阻害する作用を有し、尿酸の生成を抑制することができる。このため、痛風など高尿酸血症に起因して生じる様々な疾患の予防及び治療に利用することができる。更には炎症、老化、発癌、動脈硬化、脳障害など活性酸素に起因して生じる様々な疾患の予防及び治療にも効果を発揮する。

【0017】本発明のキサンチンオキシダーゼ阻害剤は、医薬品、医薬部外品、化粧品、食品、飲料（缶、ペットボトル、瓶等）などとして様々な提供することができる。例えば、キサンチンオキシダーゼ阻害作用を有するバナバ茶飲用として提供することもできる。剤型としては、凍結乾燥或いは噴霧乾燥等により乾燥させて乾燥粉末として提供することもできるし、また液剤、錠剤、散剤、顆粒、糖衣錠、カプセル、懸濁液、液剤、乳剤、アンプル、注射剤等とすることもできる。

【0018】また、上述の「抽出成分」のみを単独でキサンチンオキシダーゼ阻害剤の有効成分とすることもできるが、その他キサンチンオキシダーゼ阻害作用を有する食品、或いは抗高尿酸血症剤として知られているアロプリノールやアロキサンチン、尿酸利尿剤として知られるプロベネシド、ベンズプロマロンなどを併用すれば一層効果を高めることができる。

【0019】

【発明の実施の形態】（植物素材からのスクリーニング）いわゆる健康茶として知られる10種類の植物素材を集め、これらのキサンチンオキシダーゼ酵素活性阻害効果を比較検討した。各植物素材をミルにて粉碎後、その0.5gをねじ付き三角フラスコに入れ、熱湯50mlを加え、30分間抽出した。得られた抽出液をフィルターでろ過し、後述する測定方法によってキサンチンオキシダーゼ酵素活性阻害効果を調べた。この結果は図1に示した。

【0020】図1の結果より、バナバ葉を抽出して得ら

れた成分(粗抽出物)は、その他の素材と比較して優れていることが判明した。そこで、バナバ葉の熱水抽出エキスを(粗抽出物)を作成し、以下のようにHP-20 カラムクロマトグラフィー、有機溶媒抽出による分画操作を行い、各分画についてキサンチンオキシダーゼ阻害活性を測定することとした。

【0021】(バナバ葉の抽出及び精製)図2に示す工程でバナバ葉の抽出及び精製を行い、各分画について後述する測定方法によってキサンチンオキシダーゼ阻害活性を測定した。

【0022】すなわち、フィリピン産バナバ生葉を適宜量強制的に充分乾燥させ、これを粉碎してよく混合したバナバ葉1kgを、50リットル、95~100℃の熱水で30分間抽出した。この時の抽出溶液のブリックス(brix)は約1.5%であった。得られた抽出液をろ過、遠心分離させた後、更にエバポレーターで濃縮し、これを噴霧乾燥させて「熱水抽出物」すなわち粗抽出物を得た。

【0023】次に、直径10cm、長さ100cmのガラスカラムにスチレン-ジビニルベンゼン系合成樹脂(三菱化成工業株式会社製ダイヤイオンHP-20)を2.5リットル充填し、この充填剤をメタノールで洗浄しさらに蒸留水で洗浄した後、上記「熱水抽出物」(全量)を1リットルの蒸留水に溶かしてこれをガラスカラム内に流し、次いでカラムに対して約6倍量相当の蒸留水を流してスチレン-ジビニルベンゼン系合成樹脂に吸着されなかった分画(以下「HP-20非吸着分画」という。)を取り除き、その後カラム容量に対して約5倍量相当のメタノールを流してスチレン-ジビニルベンゼン系合成樹脂に吸着された分画(以下「HP-20吸着分画」という。)を溶出させた。こうして得られた「HP-20非吸着分画」及び「HP-20吸着分画」をそれぞれ濃縮し、凍結乾燥して乾燥物として得た。

【0024】次に、得られた「HP-20吸着分画」200gを1.5リットルの蒸留水に溶解し、2リットルの酢酸エチルを加え、分液ロートにて充分に振った後、酢酸エチル可溶成分として「酢酸エチル抽出分画」を採取すると共に、続いてこのような酢酸エチル抽出操作を2回繰り返して「酢酸エチル抽出分画」を得、これを濃縮し、凍結乾燥して乾燥物として得た。

【0025】他方、上記分液ロート内に残った蒸留水残存成分に1.5リットルのブタノールを加えて充分に振った後ブタノール抽出分画を採取すると共に、続いてこ

のようなブタノール抽出操作を2回繰り返して「ブタノール抽出分画」得、これを濃縮し、凍結乾燥させて乾燥物とした。

【0026】上記「酢酸エチル分画」については更に、分取型高速液体クロマトグラフィーを用いて精製操作を行った。カラムはYMC 社製カラムODS 120A(内径20mm×250mm)を使用し、50%メタノール(1%酢酸含有)を室温条件下、流速6ml/minで流した。溶出した成分は紫外部吸収254nmでモニタリングした。このとき、大きく5つのピークを検出し(図3)。それぞれのピークに関し、フラクションコレクターを用いて回収し、濃縮後、凍結乾燥によって乾燥物(「高速液体クロマトグラフィー分取成分」)を得た。

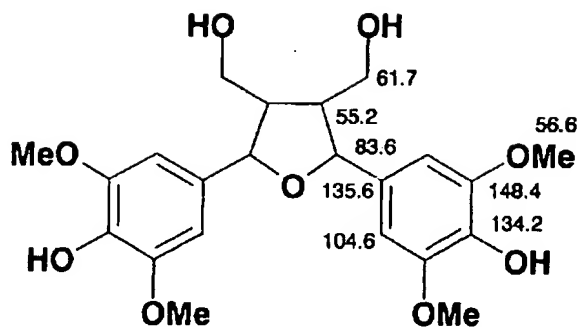
【0027】そして、上述の各段階で得られた「熱水抽出物」「HP-20非吸着分画」「HP-20吸着分画」「酢酸エチル抽出分画」「ブタノール抽出分画」「高速液体クロマトグラフィー分取成分」について、後述する測定方法にてキサンチンオキシダーゼ阻害活性を測定し比較検討した。

【0028】図4には、分画段階におけるキサンチンオキシダーゼ阻害活性を示した。これより、粗抽出エキスをHP-20に吸着させることによって活性を上昇させることができ、さらにHP-20吸着分画を酢酸エチル、ブタノールにて抽出操作することにより活性を更に上昇させることができ酢酸エチル、ブタノール抽出成分はより一層高い活性を示すことが判明した。

【0029】図5には、酢酸エチル分画を高速液体クロマトグラフィーで精製し、得られたピークのキサンチンオキシダーゼ阻害活性を示した。これより、ピークNo.1以外は酢酸エチル分画自身の阻害活性以上を示していた。特に阻害活性の強かったピークNo.2についてNMR及びマススペクトルを用いて機器分析したところ、リグナン類である2,5-bis-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-3,4-bis-(hydroxymethyl)-(2,3,4,5)-tetrahydrofuran(化1)とエラグ酸誘導体であるvaloneic acid dilactone(化2)の混合物であると同定できた。さらに、ピークNo.3についてはエラグ酸類似化合物である3,4,8,9,10-pentahydroxy-dibenzo(b,d)pyran-6-one(化3)であると同定でき、ピークNo.4についてはエラグ酸(化4)であると同定できた。

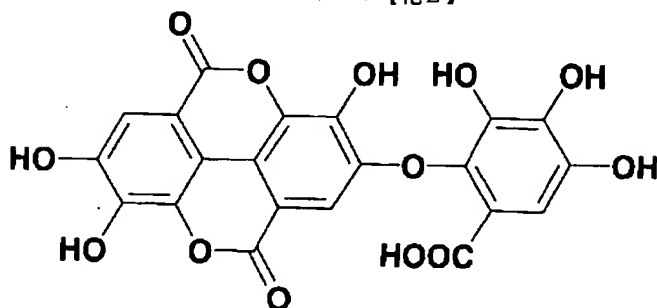
【0030】

【化1】



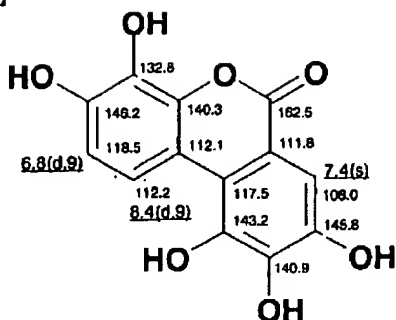
【0031】

* * 【化2】



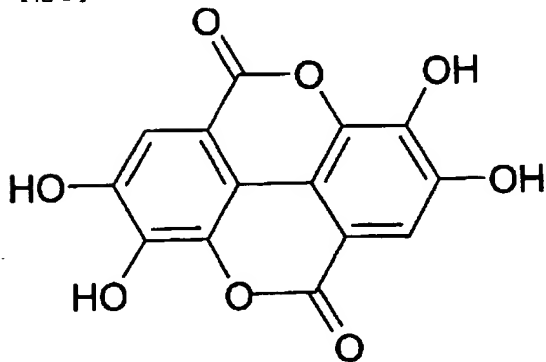
【0032】

【化3】



【0033】

【化4】



【0034】(キサンチンオキシダーゼ阻害活性の測定)キサンチンを基質としてその酸化酵素であるキサンチンオキシダーゼによって生成する尿酸量を測定した。※

※使用した試薬はすべて和光純薬工業社の製品を使用した。予め分光光度計のセルに0.1Mリン酸緩衝液(pH7.4)を0.3ml、サンプル溶液を0.02mlまたは0.1ml、蒸留水を0.18mlまたは0.1ml、0.12U/mlキサンチンオキシダーゼを0.1ml混合しておき、0.1mMキサンチンを添加することによって反応を開始させた。生成した尿酸は295nmにおける吸光度をモニタリングした。また、リファレンスセルにはキサンチンオキシダーゼの代わりにリン酸緩衝液を加えた。キサンチンオキシダーゼ阻害活性は、コントロールとしてサンプルを添加しない場合を100%として、サンプル溶液添加による吸光度上昇の抑制により評価した。

【図面の簡単な説明】

【図1】10種類の植物素材を熱水で抽出し、得られた抽出液のキサンチンオキシダーゼ阻害活性を比較したグラフである。

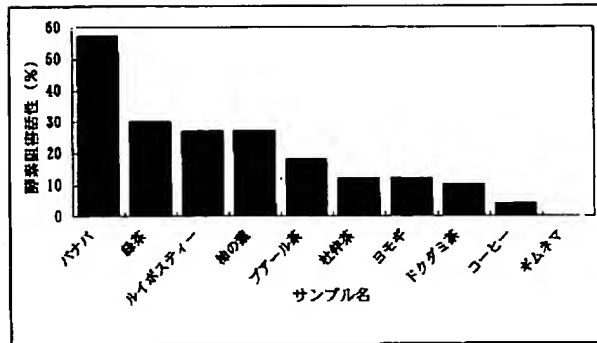
【図2】オオバナサルスベリ(バナバ)の抽出及び精製の工程例を示した図である。

【図3】分取型高速液体クロマトグラフィーによる溶出パターンを示したグラフである。

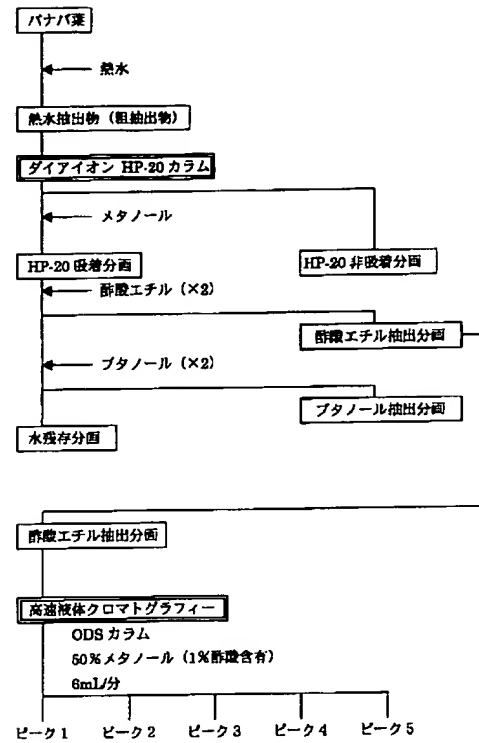
【図4】オオバナサルスベリ(バナバ)の熱水抽出物、HP20吸着、HP20非吸着、更にHP20吸着分画を酢酸エチル、ブタノールで分配した分画、及びその水残査のキサンチンオキシダーゼ阻害活性を比較したグラフである。

【図5】分取型高速液体クロマトグラフィーで得られたピークのキサンチンオキシダーゼ阻害活性を比較したグラフである。

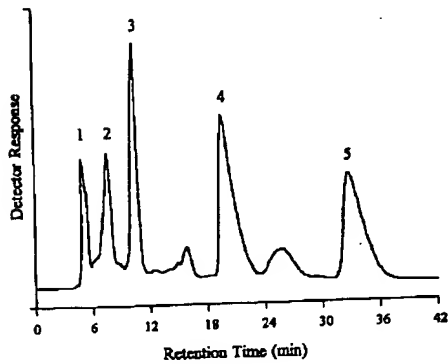
【図1】



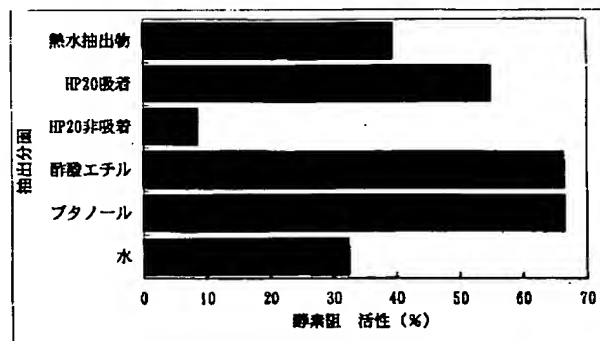
【図2】



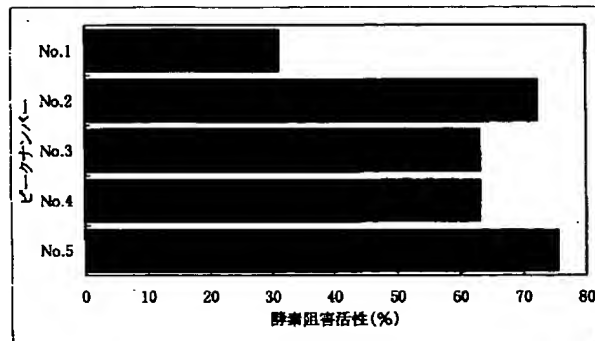
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

F I

ターマコード(参考)

A 6 1 K 31/35
31/366A 6 1 K 31/35
31/365

6 0 1

(72)発明者 角田 隆巳

静岡県榛原郡相良町女神21 株式会社伊藤
園中央研究所内

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BA03 BA08 CA01
GA17 MA01 MA02 MA03 MA04
NA14 ZC20 ZC31
4C088 AB12 AB99 AC03 AC05 AC06
AC11 BA08 BA09 BA10 BA11
BA31 CA02 CA05 CA13 CA14
NA14 ZC20 ZC31

L1 ANSWER 1 OF 1 REGISTRY COPYRIGHT 2001 ACS

RN 9002-17-9 REGISTRY

CN Oxidase, xanthine (9CI) (CA INDEX NAME)

OTHER NAMES:

CN E.C. 1.1.3.22

CN E.C. 1.2.3.2

CN Hypoxanthine oxidase

CN Hypoxanthine-xanthine oxidase

CN Schardinger enzyme

CN Xanthine oxidase

CN **Xanthine oxidoreductase**

CN Xanthine:xanthine oxidase

MF Unspecified

CI MAN

LC STN Files: ADISNEWS, AGRICOLA, ANABSTR, BIOBUSINESS, BIOSIS, BIOTECHNO,
CA, CABA, CAPLUS, CASREACT, CEN, CHEMCATS, CHEMINFORMRX, CHEMLIST, CIN,
CSCHEM, DDFU, DRUGU, EMBASE, IFICDB, IFIPAT, IFIUDB, IPA, MEDLINE,
MSDS-OHS, NAPRALERT, NIOSHTIC, PROMT, RTECS*, TOXLIT, USPATFULL

(*File contains numerically searchable property data)

Other Sources: EINECS**, TSCA**

(**Enter CHEMLIST File for up-to-date regulatory information)

*** STRUCTURE DIAGRAM IS NOT AVAILABLE ***

4039 REFERENCES IN FILE CA (1967 TO DATE)

87 REFERENCES TO NON-SPECIFIC DERIVATIVES IN FILE CA

4041 REFERENCES IN FILE CAPLUS (1967 TO DATE)

L Number	Hits	Search Text	DB	Time stamp
1	1779	"1.1.3.22" or "1.2.3.2" or (xanthine near2 (oxidase or oxidoreductase)) or (hypoxanthine adj oxidase) or schardinger	USPAT; US-PGPUB; EPO; JPO; DERWENT; IBM TDB	2002/01/10 13:17
2	2553996	food or feed or formula or drink	USPAT; US-PGPUB; EPO; JPO; DERWENT; IBM TDB	2002/01/10 13:43
3	156	("1.1.3.22" or "1.2.3.2" or (xanthine near2 (oxidase or oxidoreductase)) or (hypoxanthine adj oxidase) or schardinger) same (food or feed or formula or drink)	USPAT; US-PGPUB; EPO; JPO; DERWENT; IBM TDB	2002/01/10 13:18
5	354278	food	USPAT; US-PGPUB; EPO; JPO; DERWENT; IBM TDB	2002/01/10 13:18
6	44	food same ("1.1.3.22" or "1.2.3.2" or (xanthine near2 (oxidase or oxidoreductase)) or (hypoxanthine adj oxidase) or schardinger)	USPAT; US-PGPUB; EPO; JPO; DERWENT; IBM TDB	2002/01/10 13:18
4	90	("1.1.3.22" or "1.2.3.2" or (xanthine near2 (oxidase or oxidoreductase)) or (hypoxanthine adj oxidase) or schardinger) with (food or feed or formula or drink)	USPAT; US-PGPUB; EPO; JPO; DERWENT; IBM TDB	2002/01/10 13:43
7	66	((("1.1.3.22" or "1.2.3.2" or (xanthine near2 (oxidase or oxidoreductase)) or (hypoxanthine adj oxidase) or schardinger) same (food or feed or formula or drink)) not ((("1.1.3.22" or "1.2.3.2" or (xanthine near2 (oxidase or oxidoreductase)) or (hypoxanthine adj oxidase) or schardinger) with (food or feed or formula or drink)))	USPAT; US-PGPUB; EPO; JPO; DERWENT; IBM TDB	2002/01/10 13:34
8	1423447	food or feed or drink or infant	USPAT; US-PGPUB; EPO; JPO; DERWENT; IBM TDB	2002/01/10 13:46
9	444	(food or feed or drink or infant) and ("1.1.3.22" or "1.2.3.2" or (xanthine near2 (oxidase or oxidoreductase)) or (hypoxanthine adj oxidase) or schardinger)	USPAT; US-PGPUB; EPO; JPO; DERWENT; IBM TDB	2002/01/10 13:46
10	47	(food or feed or drink or infant) same ("1.1.3.22" or "1.2.3.2" or (xanthine near2 (oxidase or oxidoreductase)) or (hypoxanthine adj oxidase) or schardinger)	USPAT; US-PGPUB; EPO; JPO; DERWENT; IBM TDB	2002/01/10 13:46
11	1	((food or feed or drink or infant) same ("1.1.3.22" or "1.2.3.2" or (xanthine near2 (oxidase or oxidoreductase)) or (hypoxanthine adj oxidase) or schardinger)) not (((("1.1.3.22" or "1.2.3.2" or (xanthine near2 (oxidase or oxidoreductase)) or (hypoxanthine adj oxidase) or schardinger) same (food or feed or formula or drink)) or ((("1.1.3.22" or "1.2.3.2" or (xanthine near2 (oxidase or oxidoreductase)) or (hypoxanthine adj oxidase) or schardinger) with (food or feed or formula or drink))))	USPAT; US-PGPUB; EPO; JPO; DERWENT; IBM TDB	2002/01/10 13:47

12	382	((food or feed or drink or infant) and ("1.1.3.22" or "1.2.3.2" or (xanthine near2 (oxidase or oxidoreductase)) or (hypoxanthine adj oxidase) or schardinger)) not (((("1.1.3.22" or "1.2.3.2" or (xanthine near2 (oxidase or oxidoreductase)) or (hypoxanthine adj oxidase) or schardinger) same (food or feed or formula or drink)) or ((("1.1.3.22" or "1.2.3.2" or (xanthine near2 (oxidase or oxidoreductase)) or (hypoxanthine adj oxidase) or schardinger) with (food or feed or formula or drink)))	USPAT; US-PGPUB; EPO; JPO; DERWENT; IBM TDB	2002/01/10 13:48
----	-----	---	---	------------------